

Р.А. МАНУШАРОВА, д.м.н., профессор, Э.И. ЧЕРКЕЗОВА, к.м.н., РМАПО, Клиника гинекологии и андрологии, Москва

Применение таурина

ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННО-ОБМЕННОМ СИНДРОМЕ (НЭОС)

Нарушение гормональной функции яичников и надпочечников на фоне прогрессирующего ожирения и дизэнцефальной симптоматики называют нейроэндокринно-обменным синдромом (НЭОС). Ановуляторное бесплодие и гиперандрогения на фоне ожирения при НЭОС отмечается у трети женщин. В 1970 г. НЭОС выделили в особую форму послеродового ожирения и отметили его сходство с легкой формой болезни Иценко—Кушинга. В 1980-е годы было показано, что эта патология развивается после нейроинфекций, операций, травм, стрессов, а не только после родов и аборт.

Ключевые слова: нейроэндокринно-обменный синдром, таурин, ожирение, гормональная функция яичников и надпочечников, синдром поликистозных яичников, бесплодие, орлистат, Дибикор

В патогенезе синдрома участвуют гипофиз, надпочечники, гипоталамус, яичники, жировая ткань. Первичным является нарушение нейроэндокринной функции гипоталамуса, приводящее к развитию гипоталамической симптоматики: нарушению сна, гипертензии, жажде, головокружению, снижению аппетита, ожирению, головным болям и т.д. В надпочечниках повышается выработка всех гормонов коры: кортизола, минералокортикоидов (альдостерона) и половых гормонов. Изменения функции яичников происходят по типу поликистоза яичников. Патогенетическим фактором синдрома поликистозных яичников являются нарушения гипоталамо-гипофизарного отдела ЦНС.

Предпочтение отдается теории, согласно которой поликистоз яичников развивается в результате нарушения образования нейротрансмиттеров в гипоталамической области и изменения цирхорального ритма выделения гонадолиберина (Ghemigian A., et al., 1997). Изменения в секреции ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормон) приводят к нарушению цирхорального ритма секреции гонадотропинов, импульсы которых приобретают высокую частоту и амплитуду. Это приводит к количественным изменениям секреции гонадотропных гормонов и сопровождается повышением уровня лютеинизирующего (ЛГ) гормона. Содержание фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона при этом остается в норме или снижается. Указанные изменения секреции ЛГ и ФСГ сопровождаются повышением коэффициента соотношения ЛГ/ФСГ, оптимальное значение которого достигает цифры более 2. Стрессовые факторы, повышающие синтез дофамина, в-эндорфина и снижающие секрецию серотонина, могут приводить к нарушению регуляции секреции ГнРГ. Образующийся в избыточном количестве эстрон за счет нарушения периферического метаболизма половых гормонов повышает чувствительность клеток гипофиза к ГнРГ и способствует гиперпродукции ЛГ (Пищулин А.А. и др., 1999). При НЭОС найдены изменения в метаболизме эндорфина. В-эндорфин и АКТГ (адренотропный гормон) образуются из единого предшественника проопиомеланокортина. При заболеваниях, сопровождающихся повышенным уровнем АКТГ и кортизола, отмечается повышение концентрации в-эндорфина. Уровень АКТГ, кортизола и в-эндорфина при нейроэндокринном обменном синдроме (НЭ-

ОС) с вторичным поликистозом яичников повышается, а при первичном поликистозе яичников находятся в пределах нормальных величин. Поскольку уровень в-эндорфина при стрессе возрастает, а больные с НЭОС испытывают психологический стресс, можно предположить существование единого механизма нарушения центральной регуляции функции яичников. Изменения в секреции гонадотропинов отражаются на функции яичников и приводят к их неадекватной стимуляции, сопровождаемой нарушением синтеза половых стероидов.

Таким образом, в основе гиперсекреции ЛГ могут лежать стимуляция секреции ГнРГ и изменение выработки эстрогенов. В.Н. Серов установил фазность течения НЭОС, при которой 1 фаза функциональных нарушений яичников переходит во 2 фазу морфологических изменений. Формирование поликистозных яичников при НЭОС происходит вследствие гипоталамической и надпочечниковой патологии, поэтому, в отличие от СПКЯ, ПКЯ, называется вторичным. Диагностика НЭОС основана на данных клиники и фенотипических особенностей (нарушение менструального цикла на фоне прибавки массы тела и дизэнцефальных жалоб). Вторичное нарушение менструального цикла после воздействия различных факторов (роды, аборт, стресс, нейроинфекции и т.д.) является отличительным признаком НЭОС. Ожирение при НЭОС носит кушингоидный характер (ИМТ > 30), соотношение ОТ/ОБ составляет более 0,85, а распределение жировой ткани происходит преимущественно в области плечевого пояса и живота. Важным признаком является наличие полос растяжения на коже — от бледно-розового до багрового цвета. Степень выраженности гирсутизма, утренней сыпи при НЭОС выше, чем при первичном СПКЯ, что обусловлено влиянием яичниковых и надпочечниковых андрогенов. На УЗИ выявляются вторичные ПКЯ, которые иногда могут быть незначительно увеличены и асимметричны. Выявляется множество мелких фолликулов, диаметром от 4 до 8 мм, расположенных диффузно или периферически в увеличенном объеме стромы.

Гормональные анализы при НЭОС отличаются от таковых при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) повышением уровня АКТГ, кортизола, пролактина, ЛГ, инсулина при снижении уровня ПССГ и нормальных значениях ФСГ. Также отмечается повышенное содержание тестостерона, ДГЭА-С (дегидроэпиандростерона сульфат) в крови и 17-КС (17-кетостероидов) в моче, которое часто приводит к необоснованному назначению дексаметазона при НЭОС.

Метаболические нарушения выражаются в гипергликемии, гиперинсулинемии, дислипидемии (повышение уровня холестерина ЛПНП, триглицеридов, снижение содержания холестерина ЛПВП).

Сахарная кривая с нагрузкой 75—100 г глюкозы выявляет нарушение толерантности к глюкозе по типу диабетической кривой. При биопсии эндометрия выявляются гиперпластические процессы и аденомиоз, обусловленные метаболическими нарушениями.

Увеличение распространенности ожирения сопровождается повышением частоты сопутствующих заболеваний: сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, заболеваний матки и молочных желез. В настоящее время одной из основных причин нарушений репродуктивной системы у женщин при НЭОС считается ожирение, приводящее к снижению фертильности и патологическому течению беременности и родов. Повышение уровня инсулина крови является важным эндокринным эффектом ожирения. Выраженное ожирение сопровождается не только повышением уровня инсулина крови, но и изменяет чувствительность периферических тканей к инсулину. Развитие инсулинорезистентности генетически детерминировано, поэтому ожирение усугубляет имеющуюся инсулинорезистентность, что провоцирует прибавку массы тела.

При увеличении массы тела и висцеральном типе ожирения возрастает частота и выраженность нарушений репродуктивной системы. Для нормализации эндокринной функции репродуктивной системы и восстановления фертильности необходимо нормализовать массу тела. Жировая ткань является не только энергетическим депо организма, но и своеобразной эндокринной железой, секретирующей биологически активные вещества (адипоцитокины) и регулирующей метаболизм половых стероидов.

Многие пациенты с ожирением не связывают нарушение менструального цикла и фертильности с избыточной массой тела, а врачи начинают лечение таких больных с регуляции менструального цикла путем назначения комбинированных оральных контрацептивов или стимуляции овуляции. Лечение в таких случаях, как правило, безуспешно. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность при ожирении приводят к гиперандрогемии, что обуславливает нарушение репродуктивной системы организма. При ожирении также снижается продукция глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Основными ингибиторами секреции ГСПС являются андрогены и инсулин. Ключевое значение в снижении уровня ГСПС при ожирении имеет инсулин, непосредственно подавляющий выработку глобулина в гепатоцитах. Снижение концентрации ГСПС приводит к увеличению доли свободных фракций андрогенов. При ожирении повышается скорость метаболизма андрогенов, сопровождающаяся повышением скорости их продукции, причем скорость продукции прямо коррелирует с индексом массы тела. При висцеральном типе ожирения продукция и метаболизм андрогенов выше, чем при гиноидном типе распределения подкожной жировой клетчатки.

При НЭОС может повышаться не только продукция андрогенов, но и эстрогенов, что обусловлено повышением периферической конверсии андрогенов. Снижение уровня ГСПГ сопровождается повышением содержания свободных и биологически активных фракций эстрогенов. В результате периферической конверсии андрогенов при ожирении в подкожной клетчатке образуется э-

трон, что меняет соотношение эстрон/эстрадиол в сторону эстрогена и предрасполагает к нарушению нормального функционирования механизма обратной связи. У женщин с НЭОС отмечается повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, сопровождающееся повышением синтеза кортизола и андрогенов. Увеличение массы жировой ткани на 20% выше нормы приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При ожирении, по сравнению с нормальной массой тела, в 3—5 раз чаще наблюдаются нарушения менструаль-

ного цикла по типу олигоменореи и аменореи, полименореи, а также патологии эндометрия. Таким образом, ожирение, особенно висцерального типа при НЭОС, является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении и ПКЯ.

У 30—50% женщин с СПКЯ наблюдается ожирение, при этом преобладает висцеральный тип, что приводит к увеличению соотношения ОТ/ОБ. Взаимосвязь ожирения и гиперандрогении, выявляемая как клинически (гирсутизм) и лабораторно (повышение уровня тестостерона), опосредована инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Гиперинсулинемия стимулирует синтез андрогенов тека-клетками яичников. Андрогены подавляют нормальное развитие фолликулов и усиливают их атрезию.

Возможно, инсулин подавляет апоптоз, в результате чего атрезирующие фолликулы получают возможность длительно функционировать. В ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберинем избыток инсулина усиливает синтез ЛГ и увеличивает биологическую активность андрогенов, снижая выработку в печени ГСПС. Гиперандрогения сопровождается гирсутизмом, нарушением менструального цикла и бесплодием.

К факторам, которые могут быть взаимосвязаны с аномальной секрецией гонадотропинов, относят также лептин. Повышение уровня лептина при ожирении нарушает ритмичность выделения гонадолиберина и гонадотропинов.

Таким образом, НЭОС сопровождается повышением частоты гирсутизма, нарушением менструального цикла и бесплодием. Купированию указанных симптомов может способствовать снижение массы тела. Сбалансированное питание является основой лечения ожирения. При ожирении наблюдается положительный энергетический баланс, поэтому в период снижения массы тела питание должно быть гипокалорийным, а на этапе поддержания массы тела нормокалорийным. При этом должно обеспечиваться достаточное поступление витаминов и микроэлементов. Низкокалорийная диета должна содержать не более 25—30% жира от суточной калорийности рациона, в т. ч. насыщенных жиров — менее 7—10%, полиненасыщенных — менее 10%, мононенасыщенных — менее 20%. Жиры являются наиболее энергоемким компонентом пищи: в 1 г жира содержится 9 ккал. Придавая пище приятный вкус и вызывая слабое чувство насыщения, богатые жиром продукты способствуют переяданию. В связи с этим уменьшение поступления энергии с пищей должно происходить, прежде всего, за счет сокращения содержания жиров.

Содержание клетчатки должно составлять более 20—25 г/сут. Потребление углеводов (медленно усваиваемых) должно состав-

■ В настоящее время одной из основных причин нарушений репродуктивной системы у женщин при НЭОС считается ожирение, приводящее к снижению фертильности и патологическому течению беременности и родов.

лять 55–60%. В 1 г углеводов содержится 4 ккал. Резкое ограничение углеводов нецелесообразно, т. к. в этом случае происходит замещение их доли в суточном рационе продуктами, содержащими жиры. Рекомендуется ограничить в рационе продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы: сахар, варенье, кондитерские изделия, сладкие напитки, дыню, виноград, бананы, финики.

Необходимым компонентом пищи являются белки. Суточная потребность в них — 1,5 г на килограмм массы тела и должна составлять примерно 15–20% от общей калорийности рациона. Рекомендуется ограничить потребление соли (не более 5 г/сут). Диетотерапию следует сочетать с повышением физической активности, которая снижает пристрастие к потреблению пищи. Больным с ожирением можно рекомендовать регулярные динамические физические нагрузки (дозированную ходьбу, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 35–40 минут), поскольку в начале лечения они не могут выполнять продолжительные и интенсивные нагрузки. После снижения массы тела на 10–15% суточную калорийность пересчитывают, чтобы удержать достигнутый результат в течение 6–9 месяцев. Следует отметить, что изменение режима и характера питания является трудным и длительным процессом. Особенно тяжело поддерживать достигнутый эффект в течение длительного времени. Более половины больных, снизивших массу тела с помощью диеты и физических нагрузок, вновь прибавляют ее в течение года или последующих 5 лет. При отсутствии эффекта от диеты и физических нагрузок, при слабом эффекте или отсутствии поддержания достигнутого эффекта используют фармакотерапию. Стратегия воздействия на метаболические процессы может быть направлена на абсорбционные механизмы, оказывающие влияние на процессы пищеварения и усвоения питательных веществ. Подобный механизм лежит в основе действия орлистата — лекарственного препарата, действующего не системно, а только в пределах желудочно-кишечного тракта. Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте, ингибируя желудочно-кишечные липазы — ключевые ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. При этом 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасываются.

Лечение ожирения орлистатом эффективно, сопровождается умеренным

снижением массы тела, улучшением показателей липидного, углеводного обмена, снижением АД и улучшением функционального состояния репродуктивной системы, восстановлением менструального цикла и фертильности. Второй этап лечения начинается с назначения регуляторов нейромедиаторного обмена (РНМО) в ЦНС. Из препаратов, обладающих серотонинергическим действием, применяют перитол (4 мг) по 1 таблетке в день. К РНМО относится также Парлодел, который назначают по 2,5–5 мг в день. Парлодел регулирует дофаминергический обмен, нормализует синтез пролактина, АКГГ, ЛГ и ФСГ. Препараты РНМО применяют в течение 3–6 месяцев. При наличии инсулинорезистентности назначают Метформин. В течение 6 месяцев и более применяют Верошпиرون, оказывающий гипотензивное, диуретическое и антиандрогенное действие. Лечение гирсутизма проводят Верошпироном, Флутамидом, Финастеридом и Андрокуром. На период нормализации мас-

Дибикор®
таурин

Гармония Вашего Здоровья

- Устраняет дефицит таурина, недостаточность которого приводит к дисфункции сердца, печени, сетчатки и др. органов. Защищает бета-клетки поджелудочной железы.
- Препарат корректирует углеводный и жировой обмен. Уменьшает инсулинорезистентность.
- Повышает эффективность лечения и позволяет снизить дозу некоторых лекарственных средств при сахарном диабете и сердечной недостаточности.
- Терапия Дибикором способствует нормализации артериального давления и его среднесуточной вариабельности.
- Практически не обладает побочными эффектами и противопоказаниями.

www.dibikor.ru

Р. № 01.04.09

сы тела и коррекции метаболических нарушений рекомендуется предохранение от беременности, которая может осложниться тяжелым гестозом. Лечение гиперплазии эндометрия проводится коррекцией метаболических нарушений и нормализацией массы тела. Патогенез НЭОС является многофакторным, т. к. в процесс вовлекаются многие системы организма, поэтому лечение НЭОС малоэффективно.

Метаболические нарушения при НЭОС выражаются также в гипергликемии, гиперинсулинемии, дислипидемии (повышение уровня холестерина ЛПНП, триглицеридов, снижение содержания холестерина ЛПВП). Сахарная кривая с нагрузкой 75–100 г глюкозы выявляет нарушение толерантности к глюкозе по типу диабетической кривой. При биопсии эндометрия выявляются гиперпластические процессы и аденомиоз, что связано с метаболическими нарушениями.

Основой лечения НЭОС является регуляция нейромедиаторного обмена в ЦНС и редуцирующая диета. В последние годы для лечения больных с СПКЯ (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2010) применяют препарат Дибикор (таурин), действующим началом которого является сульфаминокислота — таурин, являющаяся естественным продуктом обмена серусодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеаминина). Таурин обладает свойствами тормозного нейромедиатора (ГАМК-подобного) и нейротрансмиттера. Он влияет на выброс ГАМК, адреналина, пролактина. Jiancheng Yang и соавт. (J. Biomed. Science, 2010) продемонстрировали влияние этой аминокислоты на репродуктивные гормоны — эстрадиол и ЛГ. Yang J. и соавт. обнаружили влияние таурина на секрецию тестостерона *in vivo*. *In vitro* (на культуре клеток линии Leydig) эти авторы показали т. н. бифазный эффект таурина. Низкие концентрации таурина (0,1–100 мкг/мл) стимулировали секрецию тестостерона, в то время как высокие (400 мкг/мл) — ингибировали.

В исследование были включены 45 женщин в возрасте от 21 года до 42 лет. Индекс массы тела составлял 27–36 кг/м². Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 16 женщин, которым с целью редукации массы тела на фоне диетотерапии был назначен орлистат; а пациенты 2-й группы получали только Дибикор.

Всем больным были проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследований. До лечения и через 6 месяцев после его начала всем женщинам проводили радиоиммунологическое исследование уровня гормонов в крови (ЛГ, ФСГ, пролактин, прогестерона, инсулина, тестостерона, ДГЭА-С в крови. У всех больных определяли гликемию натощак и на фоне глюкозотолерантного теста показатели инсулина крови. Степень инсулинорезистентности определяли по индексу НОМА, для вычисления которого базальные концентрации глюкозы и инсулина перемножали и делили на 22,5. Индекс НОМА более 2,7 оценивался как инсулинорезистентность. Всем больным проводили ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным и трансабдоминальным методами.

Через 6 месяцев после проведенной терапии оценивали показатели гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, изменения уровня гормонов в сыворотке крови, а также клинического статуса больных, продолжительность менструального цикла, толщину эндометрия, наличие овуляции на 12–13 день менструального цикла. Исследования проводили на базе клиники гинекологии и андрологии г. Москвы.

При комплексном исследовании пациенток были выявлены эхографические признаки синдрома поликистозных яичников. Уровень ЛГ находился в пределах $10,9 \pm 1,2$. На основании гормональных исследований были установлены ановуляция и гиперандрогения (уровень тестостерона превышал 5,1 при норме до 4 нмоль/л). Содержание ФСГ равнялось $8,1 \pm 0,3$ нг/л. Также было отмечено незначительное повышение уровня ДГЭА-С ($10,9 \pm 1,2$ мкмоль/л). У 12 больных была выявлена гиперпролактинемия (17–19 мкг/л), которая, возможно, стимулирует выработку андрогенов надпочечниками. Уровень прогестерона в первой половине менструального цикла находился в пределах нормальных величин, а во второй половине был снижен и составлял 1–3 нмоль/л. У 21% больных обеих групп была выявлена инсулинорезистентность. После окончания 6-месячного курса лечения в обеих группах отмечалась нормализация глюкозотолерантного теста и снижение уровня глюкозы натощак. У женщин с избыточной массой тела, у которых эффект от проведенной терапии диетой и орлистатом отсутствовал, было выявлено значительное снижение содержания инсулина крови. Одновременно с этим отмечалась нормализация инсулинорезистентности (индекс НОМА стал ниже 2,7).

Лучший эффект наблюдался у больных со сниженным индексом массы тела (ИМТ). Продолжительность менструального цикла у пациенток обеих групп сократилась до 35–39 дней, по данным УЗИ яичников, толщина эндометрия увеличилась до 6 мм, а в 5 случаях выявлен доминантный фолликул в диаметре 16–25 мм на 12–13 день менструального цикла. После проведенной терапии у больных 2-й группы отмечалось улучшение гормональных показателей. Отмечалась тенденция к нормализации этих показателей. На УЗИ было отмечено уменьшение объема яичников, более выраженное во 2-й группе, особенно у больных с поликистозом яичников и сниженной массой тела.

Через 6 месяцев после проведения основной терапии улучшились показатели липидного обмена, артериального давления, глюкозы крови. Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что применение Дибикора при НЭОС благотворно влияет на состояние углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, уменьшает объем яичников, снижает уровень тестостерона, ЛГ, у некоторых больных приводит к восстановлению функции яичников, овуляции и фертильности. Следует отметить, что применение Дибикора более эффективно у пациенток 2-й группы в сочетании с редуцирующей диетой и препаратами, регулирующими нейромедиаторный обмен.

Таким образом, можно рекомендовать сочетать прием Дибикора с приемом препаратов, снижающих массу тела на фоне низкокалорийной диеты, а также сочетать диетотерапию с повышением физической активности. На втором этапе лечения рекомендуется применять препараты, регулирующие нейромедиаторный обмен. В связи с тем что механизм действия Дибикора обеспечивает уменьшение инсулинорезистентности, его применение при НЭОС патогенетически обосновано. За счет уменьшения содержания холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности Дибикор оказывает антиатерогенный эффект. Препарат практически не имеет противопоказаний к применению.



Список литературы вы можете запросить в редакции.